

Aus: DE

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/24783 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09420

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. September 2000 (27.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 47 747.7 5. Oktober 1999 (05.10.1999) DE
200 02 943.6 21. Februar 2000 (21.02.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHRISTOPH,
Thomas [DE/DE]; Apolloniastrasse 91, 52080 Aachen
(DE). FRIDERICH, Elmar [DE/DE]; Zehntweg 24,
52223 Stolberg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF (+)-TRAMADOL, O-DEMETHYLTRAMADOL OR (+)-O-DEMETHYLTRAMADOL, O-DESMETHYL-N-MONO-DESMETHYL-TRAMADOL OR (+)-O-DESMETHYL-N-MONO-DESMETHYL-TRAMADOL FOR TREATING URINARY INCONTINENCE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON (+)-TRAMADOL, O-DEMETHYLTRAMADOL BZW. (+)-O-DEMETHYLTRAMADOL, O-DESMETHYL-N-MONO-DESMETHYL-TRAMADOL BZW. (+)-O-DESMETHYL-N-MONO-DESMETHYL-TRAMADOL ZUR THERAPIE DER HARNINKONTINENZ

(57) Abstract: The invention relates to the use of (+)-tramadol or O-demethyl-tramadol, in particular, (+)-O-demethyltramadol, O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol, in particular, (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol. According to the invention, these compounds are used as free bases and/or in the form of physiologically compatible salts for producing a medicament that is used to treat increased desire to urinate or urinary incontinence. The invention also relates to corresponding medicaments and to methods for treating increased desire to urinate or urinary incontinence.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von (+)-Tramadol bzw. O-Demethyl-tramadol, dabei insbesondere (+)-O-Demethyltramadol, O-desmethyl-N-mono-desmethyltramadol, dabei insbesondere (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol, als freie Basen und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

WO 01/24783 A2

5 Verwendung von (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol bzw. (+)-O-
Demethyltramadol, O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol bzw.
(+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol zur Therapie der
Harninkontinenz

10 Die Erfindung betrifft die Verwendung von (+)-Tramadol bzw. O-Demethyl-
tramadol, dabei insbesondere (+)-O-Demethyltramadol, O-desmethyl-N-
mono-desmethyl-tramadol, dabei insbesondere (+)-O-desmethyl-N-mono-
desmethyl-tramadol, als freie Basen und/oder in Form physiologisch
verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
15 vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende
Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang
bzw. Harninkontinenz.

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert
auf, wenn der Druck innerhalb der Harnblase den Druck übersteigt, der
20 zum Schließen des Harnleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen
ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der
Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter
Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der
Folge der Streßinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte
25 mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentlee-
rung führt, der Sphinkter der Schließmuskel der Harnröhre. Es treten
Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überfluß-
inkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz
(z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei
30 Chutka, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei wirkt diese Anspannung als Miktionsreiz. Unter einem vermehrten Harndrang versteht man dabei insbesondere das Auftreten vorzeitigen oder gehäuften manchmal sogar schmerzhaften Harndrangs bis hin zum sog. Harnzwang. Das führt in der Folge zu einer deutlich häufigeren Miktion. Ursachen können u.a. Harnblasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch Blasentuberkulose sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt.

10

Vermehrter Harndrang wie auch Harninkontinenz werden als extrem unangenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbesserung zu erreichen.

15

Üblicherweise werden vermehrter Harndrang und insbesondere Harninkontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen des unteren Harntraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43 – 47). Meistens sind dies Medikamente, die eine hemmende Wirkung auf den Detrusormuskel, der für den inneren Blasendruck verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholytika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente, die insbesondere den Widerstand der Harnröhre oder des Blasenhalses erhöhen, zeigen Affinitäten zu α -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu β -Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol. Auch bestimmte Opioide, Diarylmethylpiperazine und -piperidine, sind für diese Indikation in der WO 93/15062 beschrieben.

25

Die WO 98/46216 zeigte erstmals, daß in den Indikationen des vermehrten Harndrangs und der Harninkontinenz auch Tramadol eingesetzt werden kann. Tramadol - (1RS,2RS)-2-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl)-

30

cyclohexanol - ist ein Razemat und ein bekanntes zentral wirksames Analgetikum, das eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opioide bekannten Nebenwirkungen hervorruft (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 331 (1993)).

5

Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist aber zu beachten, daß es sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht unaushaltbaren Situation gegenüber sehen. Daher ist hier - noch mehr als bei Analgetika - darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen.

10

Auch die Anwendung von Tramadol ist, auch wenn Tramadol erheblich weniger Nebenwirkungen zeigt als Opioide, in Abhängigkeit von der Dosis mit einigen, zum Teil unangenehmen Nebenwirkungen verbunden. Außerdem sind bei einer dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht. Entsprechend hat die Verwendung des Razemates Tramadol in dieser Indikation Nachteile, denn, auch wenn das Razemat bereits bei niedrigeren Dosierungen Wirkung auf die Blasenfunktion zeigt, als für analgetische Wirkungen benötigt werden, können therapeutische Dosierungen - insbesondere bei bestimmten

20

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bevorzugt gleichzeitig geringere Neben- und analgetischen Wirkungen zeigen als aus dem Stand der Technik bekannt.

25

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß (+)-Tramadol eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzt und demzufolge gut zur

30

Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet ist und dies bereits in erheblich niedrigeren Dosierungen als das Razemat.

5 Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung von (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

10 Tramadol ist ein Razemat und besteht aus gleichen Mengen an (+)- und (-)-Enantiomeren. Dabei ist aus der Analgesie bekannt, daß die Enantiomere von Tramadol ein vom Razemat abweichendes pharmakologisches Profil besitzen. Das (+)-Enantiomere zeichnet sich durch eine opiatartige analgetische Wirkung aus, die im Vergleich zu Tramadol verstärkt ist, während
15 beim (-)-Enantiomeren eine deutliche Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme beobachtet wird. Dabei wurde für (+)- und (-)-Tramadol nachgewiesen, daß sich diese in Abhängigkeit vom Modell in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken (Raffa, R. et. al., 1993, J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267:331). Dabei liegt es nahe anzunehmen, daß die potente analgetische Wirkung von Tramadol auf dieser sich bedingenden Wirkverstärkung
20 beruht.

Völlig abweichend von diesen Erfahrungen aus dem Bereich der Analgesie wurde bei Untersuchungen der separaten Enantiomere in ihrer Wirkung auf die Blasenfunktion ein überraschend anderes Bild gefunden. (+)-Tramadol
25 war nicht nur deutlich wirksamer als das Razemat sondern sogar erheblich wirksamer als die doppelte Dosis der eingesetzten Racematmischung aus (+)- und (-)-Tramadol. Daraus ist aber zu schliessen, daß (+)-Tramadol nicht nur der eigentlich wirksame Stoff ist, sondern daß (-)-Tramadol nicht nur unwirksam zu sein, sondern im Gegensatz zur Analgesie im Razemat
30 die Wirkung auf die Blasenfunktion von (+)-Tramadol sogar zu hemmen scheint.

So hat die Verwendung von (+)-Tramadol gegenüber dem Stand der Technik, der Verwendung von Tramadol als Razemat (WO 98/46216), klare Vorteile, da erheblich niedriger dosiert werden kann, deutlich weniger als 50 % der für Tramadol nötigen Dosierung. Entsprechend niedriger sind die Nebenwirkungen, da auch (-)-Tramadol zu diesen, insbesondere auch den analgetischen Wirkungen, beiträgt. Möglichkeiten zur Herstellung von (+)-Tramadol sind in Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (I), 114 (1978) und insbesondere bevorzugt in der DE 196 01 745 C1 beschrieben.

Bei der Verwendung von (+)-Tramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-Tramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-Tramadol geringerer Anteil an (-)-Tramadol ist aber akzeptabel und darf bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von O-Demethyltramadol und/oder seiner Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz. Bevorzugt ist dabei insbesondere die Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze. Tramadol bildet in vivo den Metaboliten O-Demethyltramadol, der gleichfalls als Enantiomerengemisch vorliegt. In Hinsicht auf analgetische Wirkungen haben Untersuchungen ergeben, daß sowohl die beiden Tramadol-Enantiomere als auch die beiden Enantiomere der Tramadol-

metabolite an der analgetischen Wirkung beteiligt sind (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 260, 275 (1992); Arzneim. Forschung 38, 877 (1988)).

Überraschenderweise hatte auch das Razemat O-Demethyltramadol bereits bei niedrigen Konzentrationen eine deutliche Wirkung auf die Blasenfunktion. Bei genauerer Untersuchung der Enantiomere zeigte es sich, daß (+)-O-Demethyltramadol für die gesamte Wirkung auf die Blasenfunktion verantwortlich zu sein scheint. Die Herstellung von O-Demethyltramadol als Razemat oder in Form der Enantiomeren ist aus EP 534 628 und WO 93/04675 bekannt. Die Herstellung des Enantiomers (+)-O-Demethyltramadol erfolgt bevorzugt nach dem in DE 196 01 744 C2 beschriebenen Verfahren.

Bei der Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-O-Demethyltramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-O-Demethyltramadol geringerer Anteil an (-)-O-Demethyltramadol ist aber akzeptabel und darf bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol und/oder seiner Enantiomeren; insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder eines einzelnen Enantiomers; Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz. Bevorzugt ist dabei insbesondere die Verwendung von (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze.

O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol (an einigen Stellen des folgenden Textes und in der Literatur als M5 bezeichnet) ist als einer der In-vivo-Metabolite von Tramadol (1RS,2RS)-2[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol bekannt (Lintz et al., Arzneim.-Forsch./Drug

Res. 31(11), 1932 – 1943, 1981). M5 weist nur eine geringe Durchdringung der Bluthirnschranke auf, da zentralnervöse Wirkungen – z.B. analgetische - bei i.v.-Gabe im Gegensatz zur i.c.v.-Gabe deutlich schwächer ausgeprägt sind. Überraschenderweise hatte auch das Razemat O-Demethyltramadol bereits bei niedrigen Konzentrationen eine deutliche Wirkung auf die Blasenfunktion. Bei genauerer Untersuchung der Enantiomere zeigte es sich, daß (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol für die gesamte Wirkung auf die Blasenfunktion verantwortlich zu sein scheint.

10

Bei der Verwendung von (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol geringerer Anteil an (-)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol ist aber akzeptabel und darf bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

15

Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol oder (+)-O-Demethyltramadol, O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol oder (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

20

Die Erfindung betrifft weiter Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten. In den entsprechenden Arzneimitteln ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-Tramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber

25

30

dem (+)-Tramadol geringerer Anteil an (-)-Tramadol ist aber akzeptabel und darf in erfindungsgemässen Arzneimitteln enthalten sein.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die O-Demethyltramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereoisomeren, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, insbesondere (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten. In den entsprechenden Arzneimitteln mit (+)-O-Demethyltramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-O-Demethyltramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-O-Demethyltramadol geringerer Anteil an (-)-O-Demethyltramadol ist aber akzeptabel und darf in erfindungsgemässen Arzneimitteln enthalten sein.

15

Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol und/oder seine Enantiomeren; insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder ein einzelnes Enantiomer; Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten. In den entsprechenden Arzneimitteln mit (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol geringerer Anteil an (-)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol ist aber akzeptabel und darf in erfindungsgemässen Arzneimitteln enthalten sein.

20
25
30

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen

bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

5 Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Erreichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das
10 Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere
15 Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind
20 Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u.a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet
25 werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind
30 entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines „Once-daily“-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.

Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0 % des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden.

5 Auch wenn die erfindungsgemässen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol oder (+)-O-Demethyltramadol, O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol oder (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol
10 auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, bei dem (+)-Tramadol als freie
15 Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze verwendet wird, bzw. entsprechende Verfahren, in denen O-Demethyltramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereoisomeren, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, insbesondere (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, verwendet
20 werden/wird. Von der Erfindung umfaßt ist auch ein entsprechendes Verfahren, in dem O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereoisomeren, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, insbesondere (+)-O-Desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch
25 verträglicher Salze, verwendet werden/wird.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

30

Beispiele

Beispiel 1: Testsystem Cystometrie an der wachen naiven Ratte

Es wurden cystometrische Untersuchungen an naiven, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach der Methode von Ishizuka et. al. ((1997), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787 – 793) durchgeführt. Drei Tage nach Implantation von Blasen- und venösen Kathetern wurden die Tiere im wachen Zustand, frei beweglich untersucht. Der Blasenkathe-
5 ter wurde an einem Druckaufnehmer und eine Injektionspumpe angeschlossen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfige gesetzt, die die Messung des Harnvolumens ermöglichen. Physiologische Kochsalzlösung wurde in die
10 entleerte Blase infundiert (10 ml/Std.) und Blasendruck und Miktionsvolumen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Stabilisierungsphase wurde eine 20minütige Phase aufgezeichnet, die durch normale, reproduzierbare Miktionszyklen gekennzeichnet war. Im einzelnen wurden die folgenden Parameter bestimmt:

15 Miktionsdruck (micturition pressure MP, maximaler Druck während der Miktion), Basaldruck (basal pressure BP, niedrigster Druck während der Füllungsphase), Schwellendruck (threshold pressure TP, Blasendruck unmittelbar vor Miktion), Blasenkapazität (bladder capacity BC, Restvolumen nach vorhergehender Miktion plus Volumen der infundierten Lösung
20 während der Füllungsphase), Miktionsvolumen (micturition volume MV, Volumen des abgesetzten Harns) und Restvolumen (Residual volume RV, Blasenkapazität abzüglich des Miktionsvolumens). Besonderes Augenmerk ist dabei auf den Schwellendruck (TP) zu richten, da eine Erhöhung eine
25 wichtige therapeutische Wirkung bei einer der erfindungsgemässen Indikationen anzeigt.

Beispiel 2: Vergleich von racemischem Tramadol, (+)-Tramadol und (-)-Tramadol

30

Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vorwert, wurden die Testsubstanzen (Tramadol, 10 mg/kg i. v.; (+)-Tramadol,

5 mg/kg i. v.; (-)-Tramadol, 5 mg/kg i. v.; Vehikel = 0,9 % NaCl) appliziert und die Wirkung auf die cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 1).

	micturition pressure [cm H ₂ O]	threshold pressure [cm H ₂ O]	basal pressure [cm H ₂ O]	bladder capacity [ml]	micturition volume [ml]	residual volume [ml]
Tramadol 10.0 mg/kg i.v. (n=9)	v: 74 ± 5 h: 66 ± 5 Diff.: - 11%	v: 15.01 ± 1.32 h: 25.50 ± 2.40*** Diff.: + 70%	v: 10.21 ± 1.03 h: 14.31 ± 1.89* Diff.: + 40 %	v: 0.95 ± 0.06 h: 0.78 ± 0.08 Diff.: - 18 %	v: 0.85 ± 0.05 h: 1.13 ± 0.08** Diff.: + 33 %	v: 0.10 ± 0.02 h: 0.05 ± 0.005 Diff.: - 50%
(+)-Tramadol 5.0 mg/kg i.v. (n=9)	v: 60 ± 4 h: 51 ± 7 Diff.: - 15%	v: 8.0 ± 1.10 h: 19.20 ± 3.02** Diff.: + 140%	v: 4.23 ± 0.35 h: 6.46 ± 1.13* Diff.: + 53 %	v: 0.92 ± 0.08 h: 0.90 ± 0.09 Diff.: - 2%	v: 0.81 ± 0.07 h: 1.18 ± 0.12*** Diff.: + 46 %	v: 0.11 ± 0.02 h: 0.006 ± 0.003** Diff.: - 95 %
(-)-Tramadol 5.0 mg/kg i.v. (n=10)	v: 69 ± 4 h: 59 ± 3* Diff.: - 15%	v: 7.32 ± 2.21 h: 7.10 ± 0.44 Diff.: - 3%	v: 4.12 ± 0.40 h: 4.20 ± 0.30 Diff.: + 2 %	v: 1.19 ± 0.13 h: 1.10 ± 0.09* Diff.: - 8 %	v: 1.07 ± 0.13 h: 1.01 ± 0.09 Diff.: - 6 %	v: 0.12 ± 0.01 h: 0.10 ± 0.02 Diff.: - 17 %

Tabelle 1: Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch Tramadol und seine Enantiomere. Angegeben sind Durchschnittswerte mit Standardabweichung vor (v) und nach Anwendung (h) der Testsubstanz sowie die Differenz (Diff.), die Veränderung im Vergleich zum Vorwert [%]; n entspricht der Anzahl der Versuche; Signifikanz (Student T-Test): * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

Tramadol (10 mg/kg i. v.) zeigte hier den erwarteten Effekt. Es war ein deutlicher Anstieg des Schwellendrucks festzustellen. Dies spricht für eine positive Wirkung des Tramadol Razemats auf die Blasenfunktion, wie bereits aus der WO 98/46216 bekannt war.. Bei der Untersuchung der
5 beiden Enantiomere (jeweils 5 mg/kg i. v.) stellte sich hingegen heraus, daß nur das (+)-Enantiomer nicht aber das (-)-Enantiomer einen Effekt auf die Blasenparameter ausübt. Dabei übersteigt der Effekt von 5 mg/kg Tramadol den Effekt von 10 mg/kg razemischen Tramadol deutlich. Im Bereich des Schwellendrucks ist sogar die doppelte Wirkung festzustellen. Daraus läßt
10 sich schließen, daß (+)-Tramadol Träger der Aktivität des Razemats ist und daß (-)-Tramadol im Racemat wahrscheinlich nicht nur unwirksam ist, sondern vermutlich sogar einen hemmenden Effekt hat.

Daher ist hier nachgewiesen, daß (+)-Tramadol eine deutlich bessere Wirkung auf die Blasenfunktion besitzt als das razemische Tramadol.
15

Beispiel 3: Vergleich razemisches Tramadol, (+)-Tramadol und (+)-O-Desmethyltramadol

20 In einem analogen Versuch gemäß Beispiel 1 wurden - nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vorwert - razemisches Tramadol ((r)-Tram) (1,0 und 5,0 mg/kg), (+)-Tramadol ((+)-Tram) (0,1, 0,3, und 0,5 mg/kg) und (+)-O-Desmethyltramadol ((+)-M1) (0,1 und 0,5 mg/kg) im Vehikel 0,9 % NaCl i.v. appliziert und die Wirkung auf die
25 cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 2). Zum Vergleich sind Daten aus Tab. 1 erneut aufgeführt.

30 Zusätzlich zum vorherigen Versuch wurde hier das „inter-contraction interval“, das Zeitintervall zwischen den Mktionen, in Minuten gemessen. Das „inter-contraction interval“ ist auch ein wichtiger Parameter zur

Messung der physiologischen Wirksamkeit eines Stoffes in der Behandlung der Harninkontinenz.

	micturition pressure [cm H ₂ O]	threshold pressure [cm H ₂ O]	basal pressure [cm H ₂ O]	bladder capacity [ml]	micturition volume [ml]	residual volume [ml]	Inter-contraction interval [min]
(r)-Tram 1,0 mg/kg i.v. (n = 6)	v: 94 ± 7 h: 85 ± 6* Diff.: - 10 %	v: 14.0 ± 2.04 h: 21.03 ± 3.10*** Diff.: + 50 %	v: 9.02 ± 1.12 h: 11.34 ± 1.54* Diff.: + 26 %	v: 0.84 ± 0.11 h: 0.82 ± 0.09 Diff.: - 2 %	v: 0.75 ± 0.09 h: 0.95 ± 0.08* Diff.: + 27 %	v: 0.09 ± 0.02 h: 0.01 ± 0.005 Diff.: - 89 %	
(r)-Tram 5,0 mg/kg i.v. (n = 10)	v: 103 ± 10 h: 75 ± 10*** Diff.: - 27 %	v: 12.45 ± 1.41 h: 17.05 ± 2.33* Diff.: + 37 %	v: 9.21 ± 1.35 h: 9.30 ± 2.10 Diff.: + 1 %	v: 0.87 ± 0.07 h: 0.92 ± 0.08 Diff.: + 6 %	v: 0.76 ± 0.06 h: 1.08 ± 0.09*** Diff.: + 42 %	v: 0.11 ± 0.02 h: 0.03 ± 0.01* Diff.: - 73 %	Diff.: - 11 %
(r)-Tram* 10,0 mg/kg i.v. (n = 9)	v: 74 ± 5 h: 66 ± 5 Diff.: - 11 %	v: 15.01 ± 1.32 h: 25.50 ± 2.40*** Diff.: + 70 %	v: 10.21 ± 1.03 h: 14.31 ± 1.89* Diff.: + 40 %	v: 0.95 ± 0.06 h: 0.78 ± 0.08 Diff.: - 18 %	v: 0.85 ± 0.05 h: 1.13 ± 0.08** Diff.: + 33 %	v: 0.10 ± 0.02 h: 0.05 ± 0.005 Diff.: - 50 %	Diff.: - 40 %
(+)-Tram 0,1 mg/kg i.v. (n = 5)	v: 69 ± 11 h: 55 ± 8* Diff.: - 20 %	v: 7.87 ± 1.51 h: 11.63 ± 1.05* Diff.: + 48 %	v: 4.01 ± 0.57 h: 3.85 ± 0.46 Diff.: - 4 %	v: 0.91 ± 0.11 h: 1.07 ± 0.13* Diff.: + 18 %	v: 0.75 ± 0.12 h: 0.80 ± 0.09 Diff.: + 7 %	v: 0.16 ± 0.01 h: 0.23 ± 0.07 Diff.: + 44 %	v: 5.36 ± 0.63 h: 7.13 ± 0.85* Diff.: + 33 %
(+)-Tram 0,3 mg/kg i.v. (n = 8)	v: 71 ± 4 h: 60 ± 5** Diff.: - 15 %	v: 8.21 ± 0.42 h: 16.01 ± 1.63** Diff.: + 95 %	v: 4.50 ± 0.29 h: 4.95 ± 0.19 Diff.: + 10 %	v: 0.99 ± 0.08 h: 1.38 ± 0.14** Diff.: + 39 %	v: 0.86 ± 0.07 h: 0.97 ± 0.13 Diff.: + 13 %	v: 0.15 ± 0.01 h: 0.40 ± 0.04** Diff.: + 167 %	v: 6.06 ± 0.49 h: 7.21 ± 0.72* Diff.: + 19 %
(+)-Tram 0,5 mg/kg i.v. (n = 5)	v: 73 ± 12 h: 57 ± 10* Diff.: - 22 %	v: 7.85 ± 1.04 h: 15.0 ± 2.58* Diff.: + 91 %	v: 4.16 ± 0.62 h: 4.70 ± 1.14 Diff.: + 13 %	v: 1.21 ± 0.06 h: 1.43 ± 0.11* Diff.: + 18 %	v: 1.07 ± 0.06 h: 1.31 ± 0.12* Diff.: + 22 %	v: 0.14 ± 0.03 h: 0.12 ± 0.002 Diff.: - 14 %	Diff.: + 21 %

(+)-Tramadol 5,0 mg/kg i.v. (n = 10)	v: 60 ± 4 h: 51 ± 7 Diff.: - 15%	v: 8.0 ± 1.10 h: 19.20 ± 3.02** Diff.: + 140%	v: 4.23 ± 0.35 h: 6.46 ± 1.13* Diff.: + 53%	v: 0.92 ± 0.08 h: 0.90 ± 0.09 Diff.: - 2%	v: 0.81 ± 0.07 h: 1.18 ± 0.12*** Diff.: + 46 %	v: 0.11 ± 0.02 h: 0.006 ± 0.003** Diff.: - 95 %	Diff.: + 7 %
(+)-M1 0,1 mg/kg i.v. (n = 5)	v: 90 ± 12 h: 70 ± 11 Diff.: - 22 %	v: 6.12 ± 0.51 h: 8.07 ± 0.97 Diff.: + 32 %	v: 3.62 ± 0.24 h: 3.87 ± 0.43 Diff.: + 7 %	v: 0.75 ± 0.08 h: 0.98 ± 0.06** Diff.: + 31 %	v: 0.64 ± 0.10 h: 0.95 ± 0.09* Diff.: + 48 %	v: 0.11 ± 0.02 h: 0.03 ± 0.02 Diff.: - 73 %	4.20 ± 0.55 5.51 ± 0.52 Diff.: + 31 %
(+)-M1 0,5 mg/kg i.v. (n = 8)	v: 94 ± 10 h: 66 ± 10** Diff.: - 30 %	v: 7.44 ± 1.10 h: 15.34 ± 1.16*** Diff.: + 106 %	v: 3.91 ± 0.31 h: 4.90 ± 0.55* Diff.: + 25 %	v: 0.94 ± 0.08 h: 1.35 ± 0.11** Diff.: + 44 %	v: 0.85 ± 0.08 h: 1.28 ± 0.09*** Diff.: + 51 %	v: 0.09 ± 0.02 h: 0.06 ± 0.02 Diff.: - 33 %	5.23 ± 0.45 7.63 ± 0.60** Diff.: + 46 %

Tabelle 2: Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch Tramadol und seine Enantiomere sowie Metabolite. Angegeben sind Durchschnittswerte mit Standardabweichung vor (v) und nach Anwendung (h) der Testsubstanz sowie die Differenz (Diff.), die Veränderung im Vergleich zum Vorwert [%]; n entspricht der Anzahl der Versuche; Signifikanz (Student T-Test): * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001. Mit * markierte Werte sind Wiederholungen aus Beispiel 2.

Insgesamt ist bei der Beurteilung der Wirksamkeit in der Harninkontinenz besonderer Wert auf den Schwellendruck (Threshold pressure (TP)), die Blasenkapazität (Bladder capacity (BC)) und das Intervall zwischen den Kontraktionen (inter-contraction interval (ICI)) zu legen. (r)-Tram war erst in
5 erheblich höheren Dosen wirksam als (+)-Tram und zeigte bei der effektivsten Dosis (10 mg/kg) eine deutliche Verkürzung des ICI. Gerade letzteres ist aber eine bei der Behandlung von Harninkontinenz äußerst ungünstige Nebenwirkung. (+)-Tram ist dem razemischen Tramadol insgesamt deutlich überlegen. So erzielt z.B. (+)-Tram auch eine deutliche
10 Steigerung der Blasenkapazität. Noch besser allerdings erscheint das (+)-O-desmethyl-Tramadol sowohl bei 0,1 als auch insbesondere bei 0,5 mg/kg i.v.. Es war insbesondere ein deutlicher Anstieg des Schwellendrucks festzustellen. Auch die Blasenkapazität wurde erhöht und das Intervall zwischen den Miktionen verlängert. Damit ist eine positive Wirkung des O-desmethyl-Tramadols, insbesondere des (+)-O-desmethyl-Tramadols auf
15 die Blasenfunktion nachgewiesen, die razemisches Tramadol deutlich und in entscheidenden Parametern sogar die des (+)-Tramadols zu übertreffen scheint.

20

Beispiel 4: Wirksamkeit von O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol, insbesondere (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol

In einem analogen Versuch gemäß Beispiel 1 wurden - nach der
25 Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vorwert - (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol ((+)-M5) (10 mg/kg) im Vehikel 0,9 % NaCl i.v. appliziert und die Wirkung auf die cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung
30 gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 3). Da aber für M5, bzw. (+)-M5 nicht bekannt ist, ob es die Blut/Hirnschranke überwinden kann, und die Wirkung möglicherweise zentral erfolgt, wurden 10 µg/kg intrathekal (it)

appliziert (Tabelle 3). Zusätzlich zum Beispiel 1 wurde hier das „inter-contraction interval“, das Zeitintervall zwischen den Miktionen, in Minuten gemessen.

	micturition pressure [cm H ₂ O]	threshold pressure [cm H ₂ O]	basal pressure [cm H ₂ O]	bladder capacity [ml]	micturition volume [ml]	residual volume [ml]	Inter-contraction interval [min]
(+)-M5 10,0 mg/kg i.v. (n = 6)	v: 53 ± 4 h: 41 ± 3** Diff.: - 23 %	v: 7.13 ± 0.47 h: 12.08 ± 1.47* Diff.: + 69 %	v: 3.78 ± 0.26 h: 3.95 ± 0.35 Diff.: + 4 %	v: 0.88 ± 0.09 h: 0.72 ± 0.08* Diff.: - 18 %	v: 0.79 ± 0.09 h: 0.86 ± 0.10 Diff.: + 9 %	v: 0.08 ± 0.01 h: 0.01 ± 0.002** Diff.: - 88 %	v: 4.91 ± 0.53 h: 4.30 ± 0.47* Diff.: - 12 %
(+)-M5 10,0 µg/kg i.t. (n = 6)	v: 80 ± 9 h: 43 ± 6*** Diff.: - 46 %	v: 7.0 ± 0.93 h: 10.25 ± 1.01* Diff.: + 46 %	v: 4.68 ± 0.74 h: 4.25 ± 0.33 Diff.: - 9 %	v: 0.66 ± 0.05 h: 1.06 ± 0.06** Diff.: + 61 %	v: 0.53 ± 0.06 h: 0.72 ± 0.04* Diff.: + 36 %	v: 0.13 ± 0.01 h: 0.34 ± 0.04* Diff.: + 162 %	v: 3.79 ± 0.35 h: 5.22 ± 0.27** Diff.: + 38 %

Tabelle 3: Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch (+)-M5. Angegeben sind Durchschnittswerte mit Standardabweichung vor (v) und nach Anwendung (h) der Testsubstanz sowie die Differenz (Diff.), die Veränderung im Vergleich zum Vorwert [%]; n entspricht der Anzahl der Versuche; Signifikanz (Student T-Test): * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

Auch (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol ist wirksam und bei 10,0 mg/kg i.v. dem Tramadol vergleichbar. Es war ein deutlicher Anstieg des Schwellendrucks festzustellen, wobei sich bei (+)-M5 das Intervall zwischen den Miktionen nicht verkürzte. Intrathekal ist (+)-M5 ebenfalls wirksam und bewirkt neben einer Erhöhung des Schwellendrucks deutliche Steigerungen der Blasenkapazität und des Intervalls zwischen den Miktionen. Damit ist eine positive Wirkung des O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol, insbesondere des (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol auf die Blasenfunktion nachgewiesen.

10

Patentansprüche

1. Verwendung von (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
5
2. Verwendung von O-Demethyltramadol und/oder seiner Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
10
3. Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
15
4. Verwendung von O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol und/oder seiner Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
20
5. Verwendung von (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
25
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, daß das Salz ein Hydrochlorid ist.
7. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens (+)-Tramadol als
30

freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

- 5 8. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens O-Demethyl-tramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.
- 10 9. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.
- 15 10. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.
- 20 11. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens (+)-O-desmethyl-N-mono-desmethyl-tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.
- 25 12. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 2 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz ein Hydrochlorid ist.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.